

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plaquenil 200 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg hydroxychloroquinesulfaat.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose monohydraat 35,25 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Plaquenil 200 mg tabletten zijn witte, ronde, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de inscriptie “200” en aan de andere zijde “HCQ”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Volwassenen*

- Reumatoïde artritis
- Systemische lupus erythematoses
- Discoïde lupus erythematoses
- Fotodermatosen
- De behandeling van acute aanvallen en profylaxe van malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* en *P. malariae*.

#### *Kinderen*

- Juveniele idiopathische artritis (in combinatie met andere behandelingen)
- Systemische lupus erythematoses
- Discoïde lupus erythematoses

Chloroquine-resistente *P. falciparum*, en in toenemende mate chloroquine-resistente *P. vivax*, komen in vele gebieden voor, wat de bruikbaarheid van hydroxychloroquine in deze gebieden beperkt.

Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen anti-malariamiddelen moeten in acht genomen worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### *Algemeen*

Plaquenil tabletten dienen bij voorkeur na de maaltijd te worden ingenomen.

Hydroxychloroquine is cumulatief in zijn werking en heeft enige weken nodig om zijn therapeutisch effect te bereiken bij reumatische aandoeningen.

#### *Reumatoïde Arthritis*

*Volwassenen*: begindosering 400 mg per dag.

De behandeling moet 6-8 weken worden voortgezet voordat het effect wordt beoordeeld. Gedurende deze periode kan Plaquenil worden gecombineerd met prostaglandinesynthetaseremmers (bv. acetylsalicylzuur of indomethacine). Combinatietherapie met goud of fenylbutazon wordt afgeraden. Bij een goede respons kan de dagelijkse dosering na drie maanden worden verminderd. Onderhoudsdosering: 200 mg per dag en later eventueel tot 200 mg om de dag.

#### *Kinderen*

De minimaal effectieve dosering dient te worden gehanteerd en mag niet meer bedragen dan 6,5 mg/kg/dag gebaseerd op het zogenaamde 'ideal body weight' (IBW). De tablet van 200 mg is daarom niet geschikt voor kinderen met een IBW van minder dan 31 kg.

#### ***Systemische en Discoïde Lupus Erythematodes***

*Volwassenen*: begindosering 400 mg tot 600 mg per dag (enige weken indien nodig).

Onderhoudsdosering: 200 mg tot 400 mg per dag.

#### ***Polymorfe fotodermatosen***

De behandeling dient beperkt te blijven tot periodes van maximale blootstelling aan licht. Voor volwassenen: 400 mg per dag is gewoonlijk genoeg.

#### ***Malaria***

##### Profylaxe van malaria

*Volwassenen*: 400 mg per week op dezelfde dag van elke week.

*Kinderen*: de wekelijkse profylactische dosering is 6,5 mg per kg lichaamsgewicht, maar mag niet boven de maximale volwassen dosering uitkomen, ongeacht het lichaamsgewicht. De 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg. (zie ook rubriek 4.3 "Contra-indicaties")

Profylaxe dient één week voor aankomst in een gebied met malaria te beginnen en voortgezet te worden tot vier à acht weken na vertrek uit dat gebied.

##### Behandeling van een acute aanval van malaria

*Volwassenen*: begindosering van 800 mg gevolgd na 6-8 uur door 400 mg en daarna 400 mg op elk van de twee volgende dagen (totaal 2 gram hydroxychloroquinesulfaat).

Voor de behandeling van een aanval van een *Plasmodium falciparum* infectie en om een acute aanval van *Plasmodium vivax* infectie te onderdrukken is een eenmalige dosering van 800 mg voldoende.

Bij het voorschrijven van een behandeling dienen officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen anti-malariamiddelen in acht genomen te worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

Behandeling van een infectie met *Plasmodium malariae*, *vivax* en *ovale* moet afgesloten worden met een behandeling met een 8-aminochinoline om de extra-erythrocytaire fase van de plasmodiumcyclus te elimineren.

*Kinderen*: 13 mg/kg hydroxychloroquinesulfaat bij kinderen is vergelijkbaar met 800 mg bij volwassenen en 6,5 mg/kg hydroxychloroquinesulfaat bij kinderen is vergelijkbaar met 400 mg bij volwassenen.

Een totaal dosering van maximaal 2 gram wordt toegediend over drie dagen, als volgt:

- Eerste dosering: 13 mg per kg (maximaal eenmalig 800 mg).
- Tweede dosering: 6,5 mg per kg (maximaal 400 mg) 6 uur na de eerste dosering.
- Derde dosering: 6,5 mg per kg (maximaal 400 mg) 18 uur na de tweede dosering.
- Vierde dosering: 6,5 mg per kg (maximaal 400 mg) 24 uur na de derde dosering.

### ***Verminderde nier- en leverfunctie***

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Een reductie in dosering kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Bekende overgevoeligheid voor 4-aminoquinolines of voor een van de hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Bestaande maculopathie van het oog
- Retinitis pigmentosa
- De 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor een lichaamsgewicht minder dan 35 kg.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

#### Rethinopathie

Voor het begin van de behandeling moet de patiënt middels zorgvuldige oftalmoscopie onderzocht worden op gezichtsscherpte, gezichtsveld en kleurenzien en moet fundoscopie worden verricht. In geval van scotomen, nyctalopie of andere retina-veranderingen moet het onderzoek elke 3 maanden worden herhaald. De behandeling van Plaquenil moet worden gestaakt. In andere gevallen zal het onderzoek elke 6 maanden moeten worden herhaald.

Retinale toxiciteit is voornamelijk dosis gerelateerd. Het risico van beschadiging van de retina is klein bij dagelijkse doseringen tot 6,5 mg/kg lichaamsgewicht. Het overschrijden van de aanbevolen dagelijkse dosering geeft een sterke verhoging van het risico van retinale toxiciteit.

Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij retinale toxiciteit induceren, zoals tamoxifen, wordt niet aanbevolen.

Dergelijk onderzoek dient frequenter te worden gedaan en aangepast te worden aan de patiënt, in de volgende gevallen:

- Dosis hoger dan 6,5 mg/kg mager lichaamsgewicht. Gebruik van het absolute lichaamsgewicht als geleide voor de dosis, kan leiden tot overdosering bij obese patiënten;
- Nierinsufficiëntie;
- Cumulatieve dosis van meer dan 200 g;
- Bejaarden;
- Afnemen gezichtsscherpte.

Als enige verstoring van het gezichtsveld optreedt (gezichtsscherpte, kleurenzien e.d.), moet onmiddellijk met het geneesmiddel gestopt worden en dient de patiënt scherp gecontroleerd te worden op verdere progressie van de afwijking. Veranderingen in de retina (en stoornissen van het zicht) kunnen zelfs na het beëindigen van de behandeling progressie vertonen (zie rubriek 4.8).

Bij langdurige therapie dient de dagelijkse dosering zo laag mogelijk te worden gehouden, waarbij een totale dosering van 400 mg/dag/jaar als bovengrens wordt aangehouden, hetgeen overeenkomt met 6 mg/kg.

#### Hypoglykemie

Het is aangetoond dat hydroxychloroquine ernstige hypoglykemie kan veroorzaken, inclusief bewustzijnsverlies dat levensbedreigend kan zijn bij zowel patiënten die antidiabetica gebruiken, als patiënten die deze niet gebruiken (zie rubriek 4.5 en 4.8). Patiënten die hydroxychloroquine krijgen, moeten worden gewezen op het risico van hypoglykemie en de bijbehorende klinische tekenen en symptomen. Bij patiënten die tijdens de behandeling met hydroxychloroquine klinische symptomen van hypoglykemie vertonen, moet de bloedglucosespiegel worden bepaald en dient de behandeling zo nodig te worden heroverwogen.

#### Chronische cardiale toxiciteit

Gevallen van hartfalen als gevolg van cardiomyopathie zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met Plaquenil, in enkele gevallen met dodelijke afloop. Periodiek onderzoek naar signalen/symptomen van cardiomyopathie wordt geadviseerd en het gebruik van Plaquenil moet worden gestaakt als cardiomyopathie optreedt.

Men dient verdacht te zijn op chronische toxiciteit als geleidingsstoornissen (bundeltakblok / atrioventriculair hartblok) en ook biventriculaire hypertrofie worden waargenomen. Stoppen met het geneesmiddel kan tot herstel leiden (zie rubriek 4.8).

#### Andere monitoring bij langdurige behandelingen

Patiënten die langdurig behandeld worden, dienen periodiek een bloedonderzoek (full blood count (FBC)) te krijgen en als er zich abnormaliteiten ontwikkelen, dient de behandeling met hydroxychloroquine stopgezet te worden (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten met lange termijn therapie dienen periodiek onderzocht te worden op skeletspierfunctie en peesreflexen. Als zich zwakte voordoet moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Extrapiramidale verschijnselen kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met Plaquenil (zie rubriek 4.8).

Hoewel de kans op beenmergdepressie laag is, wordt aangeraden regelmatig het bloedbeeld te controleren en hydroxychloroquine therapie moet worden gestopt wanneer bloedbeeldafwijkingen zich voordoen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Een reductie in dosering kan nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gastro-intestinale, neurologische of bloedbeeldafwijkingen, overgevoeligheid voor quinine en bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie, porfyrie en psoriasis.

Jonge kinderen zijn vooral gevoelig voor de toxische effecten van 4-aminoquinolines en daarom wordt geadviseerd hydroxychloroquine buiten het bereik van kinderen te houden.

#### Malaria

Hydroxychloroquine is niet effectief tegen chloroquine-resistente stammen van *P. falciparum* en *P. vivax* en is niet actief tegen de exo-erythrocytaire vormen van *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*.

#### Verlengd QTc-interval

Hydroxychloroquine heeft potentieel om het QTc-interval te verlengen bij sommige risicopatiënten. Hydroxychloroquine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een aangeboren of gedocumenteerde verworven verlengde QT-tijd en/of bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals:

- hartaandoeningen, bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct,
- proaritmische aandoeningen, bijvoorbeeld bradycardie (< 50 bpm),
- een voorgeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen,

- niet-gereguleerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie,
- en tijdens gelijktijdige toediening van QT-tijd verlengende middelen (zie rubriek 4.5), aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen.

De grootte van de verlenging van de QT-tijd kan stijgen met toenemende concentraties van het geneesmiddel. Daarom mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden (zie ook rubriek 4.8 en 4.9).

#### Plaquenil bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn aanwijzingen dat de 4-aminochinolines, zoals hydroxychloroquine, farmacologisch onverenigbaar zijn met mono-amino-oxidaseremmers.

#### Farmacodynamische interacties

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen / die hartritmestoornissen kunnen induceren:

Hydroxychloroquine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijvoorbeeld antiaritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, bepaalde middelen tegen infecties (antibacteriële middelen, zoals fluorochinolonen (bijv. moxifloxacine), macroliden (bijv. azitromycine), antiretrovirale middelen zoals saquinavir, anti-schimmels zoals fluconazol, antiparasitaire geneesmiddelen zoals pentamidine), vanwege het toegenomen risico op ventriculaire ritmestoornissen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 4.9). Halofantrine mag niet worden toegediend in combinatie met hydroxychloroquine.

Aangezien hydroxychloroquine het effect van een hypoglycemische behandeling versterkt, kan een verlaging van de dosering van insuline of andere anti-diabetische geneesmiddelen noodzakelijk zijn.

Chloroquine kan de antilichaamrespons op rabiësvaccin verminderen. Bij gelijktijdig gebruik van chloroquine wordt intracutane toediening van rabiësvaccin ontraden. De respons na intramusculaire toediening wordt over het algemeen als voldoende beschouwd. Hydroxychloroquine kan de gevoeligheid voor epileptische aanvallen verhogen. Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine en anti-malaria middelen die eveneens de gevoeligheid verhogen, kunnen leiden tot convulsies.

De werkzaamheid van anti-epileptica kan worden beïnvloed als deze gelijktijdig met hydroxychloroquine worden toegediend.

#### Farmacokinetische interacties

##### *Effecten van andere geneesmiddelen op hydroxychloroquine*

##### Antacida en kaoline

**Gelijktijdige toediening met antacida die magnesium bevatten of kaoline kan resulteren in verminderde absorptie van chloroquine. Per extrapolatie dient men daarom hydroxychloroquine toe te dienen ten minste twee uren voor of na antacida of kaoline.**

##### CYP-remmers of -inductoren

Gelijktijdig gebruik van cimetidine, een milde/matige remmer van verschillende CYP's zoals CYP2C8 en CYP3A4, resulteerde in een 2-voudige toename van blootstelling aan chloroquine. Per extrapolatie, vanwege de overeenkomstige structuur en metabole eliminatieroutes van

hydroxychloroquine en chloroquine, kon een vergelijkbare interactie worden waargenomen bij hydroxychloroquine. Voorzichtigheid is daarom geboden (bijv. monitoren op bijwerkingen) als krachtige of matige CYP2C8- en CYP3A4-remmers (zoals gemfibrozil, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromycine, grapefruitsap) gelijktijdig worden toegediend. Gebrek aan werkzaamheid van hydroxychloroquine werd gemeld als rifampicine, een krachtige CYP2C8- en CYP3A4-inductor, gelijktijdig werd toegediend. Voorzichtigheid wordt aanbevolen (bijv. monitoren op bijwerkingen) wanneer krachtige CYP2C8- en CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, Sint-janskruid, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) gelijktijdig worden toegediend.

*Effecten van hydroxychloroquine op andere geneesmiddelen:*

#### P-glycoproteïnesubstraten

De potentiële remming van hydroxychloroquine op P-gp-substraten is niet beoordeeld. *In vitro* observaties tonen aan dat alle andere aminochinolinen die zijn onderzocht, P-gp remmen. Daarom is er een mogelijkheid van toegenomen concentraties P-gp substraten wanneer hydroxychloroquine gelijktijdig wordt toegediend. Een verhoogd ciclosporinegehalte in plasma werd gemeld wanneer ciclosporine en hydroxychloroquine gelijktijdig werden toegediend. Verhoogde serum digoxinespiegels werden gemeld bij gelijktijdige toediening digoxine en hydroxychloroquine. Voorzichtigheid wordt aanbevolen (bijv. monitoren op bijwerkingen of op plasmaconcentraties waar nodig) als P-gp substraten met een smalle therapeutische breedte (zoals digoxine, ciclosporine, dabigatran) gelijktijdig worden toegediend.

#### CYP2D6 substraten

Bij patiënten die zijn behandeld met hydroxychloroquine en een enkele dosis van metoprolol, een CYP2D6-probe, werden de C<sub>max</sub> en AUC van metoprolol 1,7-voudig verhoogd, wat suggereert dat hydroxychloroquine een milde remmer is van CYP2D6.

Voorzichtigheid is geboden (bijv. monitoren op bijwerkingen of op plasmaconcentraties waar nodig) als CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische breedte (zoals flecaïnide, propafenon) gelijktijdig worden toegediend.

### **4.6 Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### Zwangerschap

Een geringe hoeveelheid data bij zwangere vrouwen (tussen 300-1000 prospectieve zwangerschappen) toont geen misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit gerelateerd aan hydroxychloroquine.

Dierstudies met hydroxychloroquine zijn ontoereikend met betrekking tot reproductie toxiciteit (zie rubriek 5.3). De quinine-derivaat chloroquine wordt in aanbevolen doseringen voor profylaxe (en behandeling) van malaria als veilig beschouwd voor zwangere vrouwen. Na langdurig dagelijks gebruik van chloroquine in hoge doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens zijn sporadisch schadelijke effecten gezien (cochleovestibulaire en retina afwijkingen) die niet werden bevestigd in grotere reeksen. Hoewel deze effecten niet beschreven zijn voor hydroxychloroquine dient het dagelijks gebruik van hydroxychloroquine in hoge doseringen (zoals voor systemische lupus erythematoses, reumatoïde artritis en behandeling van acute aanval van malaria) alleen te geschieden op strikte indicatie en indien het risico van stoppen met de behandeling groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Hydroxychloroquine mag gebruikt worden voor malaria profylaxe tijdens de zwangerschap, aangezien bij gebruik van de profylactische doseringen er geen schadelijke effecten bij de foetus werden aangetoond.

#### Borstvoeding

Hydroxychloroquine wordt uitgescheiden in de moedermelk (minder dan 2% van de dosis aan de moeder na correctie van het lichaamsgewicht).

Er is onvoldoende informatie over de effecten van hydroxychloroquine in pasgeborenen/zuigelingen. Hydroxychloroquine heeft een langzame eliminatiesnelheid en na landurige blootstelling tijdens borstvoeding is er een risico van retentie in specifieke weefsels van de pasgeborene, zoals de retina. Bij langdurig gebruik van hoge doseringen van Plaquenil moet de borstvoeding gestaakt worden.

Voor gebruik als malaria profylaxe kan Plaquenil gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Echter, de via de borstvoeding uitgescheiden hoeveelheid hydroxychloroquine is onvoldoende om een profylactisch effect te behalen in de pasgeborene.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over effecten van hydroxychloroquine op de vruchtbaarheid in de mens (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Hydroxychloroquine kan het accommodatievermogen verminderen en wazig zien veroorzaken. Daarnaast kan duizeligheid voorkomen (zie rubriek 4.8, kopje “Psychische stoornissen”). Hydroxychloroquine kan hierdoor de rijvaardigheid beïnvloeden en het vermogen om machines te bedienen verminderen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen worden ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen (zeer vaak:  $\geq 1/10$ ; vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; soms:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ; zeer zelden:  $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>				Beenmerg- depressie		Anemie en aplastische anemiea Granulo-cytose Afname van witte bloedcellen Trombocytopenie Verergering van porfyrie (zie rubriek 4.4).
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Anore- xie				Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)

<b>Psychische stoornissen</b>				Psychose		Duizeligheid Nervositeit Sneller geëmotioneerd zijn
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>				Convulsies		Vertigo Tinnitus Gevoelsstoornissen Hoofdpijn Extrapyramidale verschijnselen zoals dystonie, dyskinesie, tremor (zie rubriek 4.4)
<b>Oog-aandoeningen</b>				Retinopathie met veranderingen in pigmentatie en defecten in het gezichtsveld (1)		Patiënten met veranderingen in het netvlies kunnen aanvankelijk asymptomatisch zijn, of scomatateus zicht hebben met paracentrale en pericentrale ringtypes, tijdelijke scotomas en afwijkende kleurwaarneming  Veranderingen van het hoornvlies inclusief oedeem en troebelingen (2)  Wazig zien als gevolg van een verstoring van de accommodatie (3)
<b>Evenwichts-organen- en oor-aandoeningen</b>					(irreversibel) gehoorverlies	
<b>Hartaandoeningen</b>				Cardiomyopathie welke kan resulteren in hartfalen, in enkele gevallen met dodelijke afloop. T-top afwijkingen in ECG.		Geleidingsstoornissen (bundeltakblok / atrioventriculair hartblok) (zie rubriek 4.4) Biventriculaire hypertrofie (zie rubriek 4.4). Verlengde QT-tijd bij patiënten die risico lopen, wat



						kan leiden tot aritmie (torsades de pointes, ventriculaire tachycardie) (zie rubriek 4.4 en 4.9)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			Misselijkheid Diarree Abdominale pijn (4)	Braken (4)		
<b>Lever- en gal aandoeningen</b>						Abnormale leverfunctietesten Fulminante leverinsufficiëntie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Huiduitslag		Erythema multiforme Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse Acute gegeneraliseerde exantheatische pustulose (AGEP), welke gepaard kunnen gaan met koorts en hyperleukocytose	Jeuk Pigmentveranderingen van de huid en slijmvliezen Lichter worden van het haar Alopecia (4) lichen planus-achtige huidreacties Fotosensibiliteit Exfoliatieve dermatitis Psoriasis Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen
<b>Skelet spierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>						Myopathie van de skeletspieren (5) Neuromyopathie leidend tot progressieve zwakte Atrofie van proximale spiergroepen Verwante milde sensorische veranderingen Verminderde

						peesreflexen Afwijkende zenuwgeleiding
<b>Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen</b>						Allergische reacties als urticaria en angio-oedeem Bronchospasmen
	<p>(1) In een vroeg stadium is de verandering reversibel na beëindiging van hydroxychloroquine therapie. Na ontwikkeling van retinopathie kan de aandoening zelfs na beëindiging van de hydroxychloroquine therapie.verslechteren. Gevallen van maculopathie en maculaire degeneratie zijn waargenomen en kunnen irreversibel zijn.</p> <p>(2) De veranderingen zijn symptoomloos of kunnen visusstoornissen veroorzaken zoals halo's, wazig zien en fotofobie. Zij zijn voorbijgaand van aard of zijn reversibel na stoppen van de behandeling.</p> <p>(3) Deze is dosisafhankelijk en reversibel.</p> <p>(4) Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosis of na stoppen van de behandeling.</p> <p>(5) Dit kan reversibel zijn als de behandeling wordt beëindigd, herstel zou enige maanden kunnen duren</p>					

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering met 4-aminoquinolines is gevaarlijk vooral voor jonge kinderen. Hoeveelheden van 1-2 gram zijn fataal gebleken.

#### ***Symptomen***

De symptomen van overdosering kunnen zijn: hoofdpijn, visusstoornissen, cardiovasculaire collaps, convulsies, hypokaliëmie en ritme- en geleidingsstoornissen, inclusief QT-verlenging, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, verbreding van het QRS-complex, bradyaritmieën, nodaal hartritme, atrioventriculair blok, gevolgd door plotseling vroeg en mogelijk fataal optredende ademhalings- en hartstilstand. Deze effecten ontstaan snel na inname van een aanzienlijke overdosering en daarom moet behandeling zo spoedig mogelijk worden aangevangen.

#### ***Maatregelen***

Binnen een uur na inname moet de maag onmiddellijk worden gelegegd door braken of maagspoeling. Geactiveerde kool kan verdere absorptie tegengaan wanneer het in de maag wordt achtergelaten d.m.v. een sonde na een maagspoeling. Ook langere tijd na inname kan dit nog van betekenis zijn.

Uit studies blijkt dat de parenterale toediening van diazepam de cardiotoxiciteit doet verminderen.

Kunstmatige ademhaling en shock-management moeten zo snel mogelijk plaatsvinden.

## 5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorieën: Antirheumatica en antiprotozoica

ATC code: P01BA02

Hydroxychloroquine, een 4-aminoquinoline anti-malariamiddel, heeft een snelle bloedschizontocide activiteit en een geringe gametocide activiteit en is tevens geclassificeerd als een langzaam werkend antireumatisch geneesmiddel. Hydroxychloroquine bezit verscheidene farmacologische effecten die verband kunnen houden met het therapeutische effect en de bijwerkingen.

Dit houdt o.a. in: interactie met sulfhydrylgroepen (verandering van de enzymactiviteit van fosfolipase, NADH-cytochroom C reductase, cholinesterase, proteases en hydrolases), binding aan DNA, stabilisatie van lysosomale membranen, remming van prostaglandine synthese, polymorfonucleaire cel chemotaxis en fagocytose, mogelijke beïnvloeding van de interleukine 1 productie van monocyt en remming van neutrofiele superoxide uitstorting. Concentratie in intracellulaire zure vesicula en stijging van de pH in deze vesicula kunnen een verklaring zijn voor de antiprotozoaire en antireumatische werking.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening wordt de piekplasma- of bloedconcentratie na ongeveer 3 tot 4 uur bereikt.

Gemiddelde orale absolute biologische beschikbaarheid is 79% (SD 12 %).

#### Distributie

Hydroxychloroquine heeft een hoog volume aan distributie als gevolg van uitgebreide weefselaccumulatie (5.500 l vastgesteld uit bloedconcentraties, 44.000 l vastgesteld uit plasmaconcentraties) en er is aangetoond dat accumulatie plaatsvindt in bloedcellen, met een bloed tot plasma-ratio van 7,2. Ongeveer 50% van hydroxychloroquine is gebonden aan plasmaproteïnen.

#### Biotransformatie

Hydroxychloroquine wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot N-desethylhydroxychloroquine, en twee andere metabolieten die overeenkomen met chloroquine, desethylchloroquine en bidesethylchloroquine. Het kan worden geëxtrapoleerd uit chloroquine dat hydroxychloroquine *in vitro* kan worden gemetaboliseerd door dezelfde CYP's als voor chloroquine, d.w.z. CYP2C8 en CYP3A, en in mindere mate door CYP2D6.

Na chronische herhaalde orale toediening van 200 mg en 400 mg hydroxychloroquine sulfaat een keer per dag bij volwassen patiënten met lupus of reumatoïde artritis, waren de gemiddelde steady-state concentraties respectievelijk rond 450-490 ng/ml en 870-970 ng/ml in het bloed. Voorspellingen van enkele dosis farmacokinetische studies geven aan dat de steady-state van de concentratie in het bloed is bereikt binnen 4 maanden van de behandeling.

#### Eliminatie

Hydroxychloroquine presenteert een eliminatieprofiel met meerdere fasen, met een lange terminale halfwaardetijd variërend van 30 tot 50 dagen. Ongeveer 20-25% van de dosis hydroxychloroquine wordt als onveranderd product via de urine uitgescheiden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante niet-klinische onderzoeken beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: Lactose monohydraat, povidon K25, maïszetmeel, magnesiumstearaat (E470b).  
Omhulling: Hypromellose (E464), macrogol 4000, lactose monohydraat en titaandioxide (E171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking van 30 tabletten in 2 polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie doordrukstrips met elk 15 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisen.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 00853

## **9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21 november 1966  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 21 november 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 3 december 2020.